

ARTÍCULO ORIGINAL

Hospitalización domiciliaria y hospital de día como medidas de mejora de adherencia

Home hospitalization and day hospital as interventions for improving adherency

Alarcón-Payer C^{1*}, Jiménez-Morales A¹, Aguar Fernández M², Rodríguez Fernández MJ³, Calleja Hernández MA¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

²Subdirección Médica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

³Servicios Sociales del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España
Avenida de las Fuerzas Armadas nº 2. C.P 180014 Granada – España +34-958-020359

*carolina.alarcon.sspa@juntadeandalucia.es

RESUMEN

Paciente con tuberculosis multirresistente (estreptomomicina, isoniazida y rifampicina) debido a un incumplimiento reiterado del tratamiento, debido a factores como analfabetismo, pobreza, alcoholismo y razones socioculturales, por lo que se procedió a un ingreso programado de 18 meses para supervisión del tratamiento y vigilancia de la evolución del cuadro clínico. Al alta hospitalaria se realizaron 5 visitas a domicilio dirigidas por la Subdirección Médica, Farmacia y los Servicios Sociales para dispensarle la medicación semanal en un pastillero, verificar el cumplimiento del tratamiento y proporcionar educación sanitaria para evitar la transmisión de la enfermedad. Si durante la realización de estas visitas el farmacéutico consideraba que el paciente no era adherente al tratamiento, la Subdirección Médica ordenaría el ingreso de éste para finalizar el tratamiento tuberculostático indicado por la unidad de infecciosos. Hubo un ingreso dirigido por el Servicio de Farmacia en el Servicio de Respiratorio debido a expectoración hemoptoica autolimitada y tuberculosis pulmonar en proceso cicatricial. Tras una placa de tórax sin índice de cavernas y una baciloscopia y cultivo de micobacterias negativos se continuó con el seguimiento. Desde que el paciente empezó a acudir semanalmente a consultas de farmacia a modo de hospital de día, donde se le realizaba el Test de Adherencia SMAQ, el paciente tomaba la dosis correspondiente al día de la cita delante del farmacéutico y se le dispensaba su tratamiento semanal, siendo adherente con un 95% de cumplimiento terapéutico, evitando el ingreso hospitalario hasta la finalización del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Adherencia, Cumplimiento Terapéutico, Tuberculosis Multirresistente

ABSTRACT

Patient with multidrug-resistant tuberculosis (streptomycin, isoniazid and rifampicin) due to reiterative nonfulfillment of the treatment, owing to factors such as analphabetism, poverty, alcoholism and socio-cultural reasons. A programmed hospital admission was carried out for 18 months to supervise the treatment and to keep under surveillance the evolution of the clinic profile. After the hospital discharge, 5 domiciliary visits were coordinated between the Sub-divisions of Medicine, Pharmacy and Social Services in order to dispense the weekly medication in a pillbox, to verify the fulfilment of the treatment and to give the sanitary education to avoid the transmission of the disease. During domiciliary visits, the pharmacist evaluated the adherence of the patient and, in the case that was not achieved; the Sub-division of Medicine would order hospital admission to conclude the tuberculostatic treatment. The Service of Pharmacy determined the need of admission in the Respiratory Service due to an auto-limited hemoptoic expectoration and pulmonary tuberculosis with cicatrization process. The treatment was resumed after inspection of a thoracic radiography and negative Mycobacterium culture and baciloscopia. It was observed that since the patient started to visit the Service of Pharmacy as a day hospital, where the SMAQ adherence test was applied, he took his daily drug dose and followed the treatment. He also received his weekly treatment and reached adherence with a 95% of therapeutic fulfilment, avoiding hospital readmission until the end of the treatment.

KEYWORDS: Adherency, Therapeutic Fullfillment, Multidrug-resistant Tuberculosis

Fecha de recepción (Date received): 15-04-2010

Fecha de aceptación (Date accepted): 10-06-2010

Ars Pharm 2010; 51.Suplemento 3: 233-241.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más importantes que afecta a la humanidad. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor de un tercio de la población mundial (2.000 millones de personas) está infectada por el bacilo tuberculoso¹. Globalmente, la tuberculosis incluida la multirresistente, infecta cerca de 9,5 millones de personas al año y provoca la muerte de cerca de 1,7 millones de enfermos². En los países desarrollados, incluido España, el fenómeno de la inmigración masiva procedente de países con una elevada endemia de tuberculosis ha supuesto que la incidencia de la enfermedad no haya disminuido en los últimos años con la intensidad deseada. Según estimaciones de la OMS, en nuestro país se producen 25 casos nuevos por 100.000 habitantes y año, incidencia que está entre las más elevadas de Europa occidental, triplicando la de países de nuestro entorno, como Francia o Italia^{1,3}. El fenómeno de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB) surgió como una entidad clínica en la década de los 90, después de un par de décadas de uso generalizado de la rifampicina. La Organización Mundial de la Salud (OMS) asociada a la red mundial de laboratorios de vigilancia ha detectado un aumento en el número de casos mundiales de tuberculosis multirresistente desde 274.000 en 2000 a 500.000 casos en 2007 (5% de la carga global de casos de tuberculosis)^{4,5,6}. Los resultados de la cuarta edición del proyecto mundial sobre la vigilancia contra la Tuberculosis fármacorresistente⁶ basados en datos de más de 90.000 pacientes de 83 países, indican que la prevalencia media de resistencia a un fármaco en los casos de tuberculosis identificados recientemente es actualmente de un 11%. Por lo tanto, la prevalencia de MDR-TB⁷ es cada vez mayor, sobre todo en áreas de escasos recursos como la India, China, los territorios de la antigua Unión Soviética y África, siendo necesario una estrategia para hacer frente a esta epidemia mundial, como la rápida detección de los casos y el acceso a un tratamiento efectivo, para reducir al mínimo la transmisión de la enfermedad. Actualmente, según la OMS, la tuberculosis multirresistente a los medicamentos (MDR-TB) se sigue extendiendo por el mundo y se calcula que entre 2011 y 2015 se producirán dos millones de nuevos casos, por lo que sería importante reforzar las capacidades del grupo de países más afectados, de modo que puedan mejorar la vigilancia sanitaria, diagnosticar a tiempo a los pacientes, darles acceso a un tratamiento y controlar el contagio en lugares como hospitales.

La MDR-TB es causada por micobacterias resistentes al menos a isoniazida y rifampicina⁸, los dos antituberculosos más potentes de primera línea^{9,10}. Esto lleva consigo la utilización de fármacos de segunda línea (etionamida o protionamida, cicloserina y ácido aminosalicílico) que producen efectos adversos más graves y son más costosos. Las fluoroquinolonas se han convertido en fármacos indispensables en el tratamiento de la MDR-TB por su actividad bactericida y excelente biodisponibilidad oral. Entre las comercializadas, moxifloxacino se considera un antituberculoso prometedor dentro del arsenal terapéutico¹¹, porque tiene mejor actividad intrínseca frente a *M. tuberculosis*¹¹. Con la excepción de las fluoroquinolonas, ningún fármaco contra la tuberculosis se ha introducido en los últimos 45 años^{12,13}. La resistencia a fármacos en *Mycobacterium tuberculosis* es de naturaleza cromosómica, aparece por mutación genética espontánea a través de las sucesivas divisiones

del bacilo y la intervención humana selecciona las mutantes resistentes¹⁴ (tratamientos erróneamente prescritos, mala adherencia al tratamiento, programas de control inadecuados en instituciones de riesgo, falta de supervisión terapéutica, así como otros factores derivados de la pobreza, como es la falta de acceso a los medicamentos o fármacos de calidad inadecuada). La resistencia a los medicamentos supone una grave amenaza para el control de la tuberculosis, ya que plantea la posibilidad de un retorno a una era en que los fármacos ya no son eficaces.

El control global de la tuberculosis sólo será posible cuando se consigan avances significativos en la prevención y el tratamiento mediante el desarrollo de mejores vacunas y medicamentos que los disponibles actualmente¹⁵

OBJETIVOS

Evaluar el impacto de la hospitalización domiciliaria y el hospital de día para garantizar la adherencia en pacientes con dificultades para el cumplimiento del tratamiento y disminuir la estancia hospitalaria de éstos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, retrospectivo y longitudinal de un paciente con tuberculosis pulmonar multirresistente desde el año 2008 hasta el 2010 en un hospital de tercer nivel y en el domicilio del paciente. Dicho paciente resistente a Estreptomina, Isoniazida y Rifampicina por incumplimiento reiterado del tratamiento, estuvo ingresado durante un año en el hospital para el obligado cumplimiento del tratamiento tuberculostático y así evitar el contagio del resto de los miembros de su familia, puesto que vivían formando un clan, en condiciones socioeconómicas pésimas y su pensamiento se basaba en que esta enfermedad no se contagiaba y se curaba sin necesidad de tratamiento. Cuando fue dado de alta, una farmacéutica hospitalaria y una trabajadora social se desplazaban al domicilio para comprobar el cumplimiento terapéutico de forma ambulatoria. Se trataba de conseguir que el paciente cumpliera la duración del tratamiento pautado por la Unidad de Infecciosos para estar totalmente curado. Para ello, se le dispensaba semanalmente en su domicilio un pastillero con etambutol 400mg 1-1-1 y con moxifloxacino 400mg 1-0-0, que previamente se preparaba en el Servicio de Farmacia del hospital. Durante las visitas domiciliarias semanales, dirigidas por la Subdirección Médica, se le realizaba el Test de adherencia SMAQ para comprobar la adherencia al tratamiento y se realizaba educación sanitaria a la familia y al paciente para facilitar el entendimiento de la enfermedad, en cuanto al cumplimiento de medidas higiénicas a modo de profilaxis entre los miembros de la familia y en la importancia para su salud y la del resto de la familia de terminar el tratamiento y no volver a ser ingresado. En el caso de que durante las visitas domiciliarias se lograra que el paciente fuera adherente al

tratamiento, se le propondría acudir a consultas externas del servicio de farmacia a modo de hospital de día hasta finalizar el tratamiento. Pero si durante el seguimiento en domicilio éste no fuese adherente al tratamiento sería reingresado en el hospital hasta completarlo. Las variables del estudio fueron la adherencia al tratamiento y porcentaje de cumplimiento terapéutico, que se analizaron mediante el Test de adherencia SMAQ, que es un método indirecto, sencillo y económico basado en la entrevista clínica. El procedimiento consiste en solicitar al paciente que conteste a unas preguntas previamente definidas para, en función de sus respuestas, poder valorar el grado de cumplimiento. El test de adherencia SMAQ es un cuestionario validado para la población española con sida, que consta de seis preguntas:

1. “Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación? (si/no)”.
2. “¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada? (si/no)”.
3. “Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal? (si/no)”.
4. “¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana? (si/no)”.
5. “En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis?(A: ninguna, B: 1-2, C: 3-5, D: 6-10, E: más de 10.)”
6. “Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación? (Días:...)”

Se considera paciente no adherente si responde en la pregunta 1: si, en la 2: no, 3: si, 4: si, 5: C, D o E y en la 6: más de dos días. El cuestionario es dicotómico, por tanto cualquier respuesta en el sentido de no adherente se considera incumplidor. La pregunta 5 se puede usar como semicuantitativa, asignándose un porcentaje de cumplimiento según la respuesta: A: 95-100 % adhesión. B: 85-94 %. C: 65-84 %. D: 30-64 %. E: < 30 %.

Este cuestionario considera paciente adherente a aquel que tiene un cumplimiento terapéutico igual o superior al 95%.

RESULTADOS

En la primera visita domiciliaria (semana 1) el paciente no se encontraba en casa, por lo que se decidió visitarlo al día siguiente, por lo tanto en la segunda visita domiciliaria se le dispensó la medicación para la semana, y se comprobó el cumplimiento del tratamiento desde el alta, evidenciándose que el paciente había tomado toda la medicación en una única dosis diaria, en vez de las tres pautadas. En esta segunda visita el farmacéutico le realizó el Test de Adherencia SMAQ. Se consideró al paciente no adherente al tratamiento con un 80% de cumplimiento terapéutico, porque durante un día no tomó la medicación y los fármacos los

tomaba todos con el desayuno en lugar de repartirlos en desayuno, almuerzo y cena. Para mejorar este resultado se siguieron técnicas de mejora de adherencia específicas, insistiéndose en cumplir la pauta de tratamiento (Etambutol 400mg: 1-1-1 y Moxifloxacino 400mg: 1-0-0), educando sobre unas correctas medidas higiénicas para evitar el contagio y matizando en el entendimiento de la enfermedad y la importancia que tiene el cumplimiento del tratamiento. También se le explicó de nuevo al paciente que en caso de no realizar dicho tratamiento o de que éste fuera inefectivo, sería reingresado en el Hospital para completarlo. En la tercera visita domiciliaria (semana 2) continuaba sin ser adherente al tratamiento y disminuyó el cumplimiento terapéutico hasta un 65%, porque se olvidaba tomar la medicación, no tomaba los medicamentos a la hora indicada, si se sentía mal dejaba de tomarlos y en esa semana no había tomado la dosis 5 veces. Además el paciente no estaba concienciado de la importancia de seguir hasta el final el tratamiento. No obstante se continuó con el plan de actuación. En la cuarta visita (semana 3) se consideró adherente al tratamiento con un 95% de cumplimiento terapéutico, debido a que se tomó la medicación correctamente. La farmacéutica le informó al paciente que después de la próxima visita domiciliaria sería conveniente acudir a consultas externas del Servicio de Farmacia para tomarse la medicación y dispensarle el pastillero semanal. En la quinta visita (semana 4) no fue adherente al tratamiento con un cumplimiento terapéutico del el paciente no tomó la dosis de un día de la semana y tomar la medicación dividida en desayuno, almuerzo y cena le dificultaba la adherencia, por lo que se estudió la posibilidad de administrar toda la medicación en una sólo toma por la mañana para facilitarle el cumplimiento. Por lo tanto, se le dispensó la medicación justa para que en la semana 5 acudiera a consultas externas de farmacia para tomarse la medicación correspondiente a ese día delante del farmacéutico y se llevara su pastillero semanal para continuar con el tratamiento. En la semana 5 el paciente acudió a consultas externas de farmacia se tomó la medicación delante del farmacéutico responsable y debido a que se encontraba mal a nivel respiratorio se derivó a urgencias. El farmacéutico informó a los facultativos de urgencias de la enfermedad que tenía el paciente, del tratamiento y del seguimiento que se estaba realizando a través del Servicio de Farmacia y de los Servicios Sociales. Ese día fue ingresado en el Servicio de Respiratorio durante 9 días diagnosticado de expectoración hemoptoica autolimitada, bronquitis aguda y tuberculosis pulmonar en proceso cicatricial. Durante el ingreso fue seguido por el farmacéutico responsable para insistir en el cumplimiento del tratamiento con ayuda del neumólogo y la enfermera responsable del paciente. El médico y farmacéutico llegaron al acuerdo de que lo más conveniente para el paciente era la administración de moxifloxacino 400mg y etambutol 1200mg una vez al día con el desayuno, porque aparte de que al paciente se le facilitaba el cumplimiento del tratamiento, era la mejor forma de combatir a las micobacterias. Tras una radiografía de tórax con regresión radiológica del proceso tuberculoso, una baciloscopia seriada de esputo negativa y un cultivo de micobacterias negativo se procedió al alta hospitalaria. En la semana 6 recibió el alta en el servicio de respiratorio y avisaron al farmacéutico para seguir administrando la medicación correspondiente. El paciente esperó al farmacéutico en su habitación y acudió a consultas externas de farmacia bajo su responsabilidad, donde se le dispensó la medicación correspondiente para una semana y se le dió cita para la semana 7. Se le insistió en la importancia de continuar el tratamiento. Desde que el paciente recibió el alta del Servicio de Respiratorio, continuó acudiendo semanalmente cada miércoles a consultas externas de

Farmacia en régimen de hospital de día, donde delante del farmacéutico responsable se tomó la medicación correspondiente al día de la cita, se le dispensó la medicación semanal y se le realizó seguimiento farmacoterapéutico, insistiéndole en la importancia del cumplimiento del tratamiento. Durante todas las citas se le hizo el Test de Adherencia SMAQ, resultando adherente con un 95% de cumplimiento terapéutico. Desde la semana 6 el paciente continuó con su tratamiento a través del Servicio de Farmacia hasta finalizarlo el 10 de Junio de 2010.

DISCUSIÓN

El presente estudio resulta innovador en cuanto al empleo del régimen de hospital de día para garantizar la adherencia y el cumplimiento terapéutico de un paciente no cumplidor con una enfermedad contagiosa cuyo origen radica en el incumplimiento reiterado del tratamiento. Aunque el paciente era atendido en las consultas externas del servicio de farmacia del hospital, el régimen aplicado ha sido el de un hospital de día debido a que el paciente recibe las técnicas terapéuticas que requiere sin necesidad de abandonar su entorno familiar, la familia asume un rol importante en el programa terapéutico y al finalizar la atención el paciente vuelve a su hogar, lo que conlleva un ahorro económico frente a la hospitalización tradicional. Otra modalidad asistencial a destacar en este estudio es la hospitalización domiciliaria, cuyos objetivos principales¹⁶ son mejorar la atención del paciente y lograr una utilización más eficiente de los recursos. En este caso la hospitalización domiciliaria se realiza con un paciente que requiere que una trabajadora social y un farmacéutico acudan regularmente al domicilio para proveer el tratamiento y mejorar la calidad de vida, utilizando más eficazmente los recursos del hospital. Con las dos modalidades comentadas se consigue una mejor atención, con mayor participación del paciente y sus familiares durante el tratamiento, una asistencia personalizada y más humanizada, una reducción de estancias innecesarias, una disminución del gasto sanitario, una mayor educación para la salud y una posibilidad de atención multidisciplinaria entre los profesionales de atención primaria, hospitalaria y social. Por lo tanto, sería muy interesante tenerlas en cuenta para casos similares a éste.

Cabe destacar la historia personal del sujeto, que procedía del Norte de Rumania donde la pobreza es extrema, vivía fundamentalmente de la mendicidad, era analfabeto, conocía poco el castellano y la comunicación con él era básicamente gestual, pero su familia sí hablaba castellano lo que facilitaba la comunicación en las visitas domiciliarias, y además, tenía creencias que le hacían pensar que esta enfermedad no se contagiaba y que se curaba sin ningún tipo de tratamiento. Todos estos factores han favorecido el padecimiento de MDR-TBC y han dificultado la adherencia al tratamiento por parte de este paciente.

Otro aspecto importante a comentar acerca de este trabajo es la adherencia al tratamiento, que se define como el contexto en el que el comportamiento de la persona coincide con las recomendaciones relacionadas con la salud e incluyen la capacidad del paciente para asistir a citas programadas, tomar los medicamentos tal y como se indican,

realizar los cambios en el estilo de vida recomendados y por último completar los estudios de laboratorio o pruebas solicitadas¹⁷. La OMS considera la falta de adherencia a los tratamientos crónicos y sus consecuencias negativas clínicas y económicas un tema prioritario de salud pública¹⁸. En el estudio de Peralta y *col.*¹⁹ el término adherencia da un aspecto activo de compromiso por parte del paciente y responsabiliza al médico para crear un contexto en el que el paciente entienda mejor su problema de salud, las consecuencias de seguir un tratamiento, facilite la toma de decisiones compartidas y como resultado mejore la efectividad de los tratamientos farmacológicos, al igual que ocurre en este estudio, pero siendo el farmacéutico el responsable de crear ese contexto. Resulta evidente que la falta de adherencia a los tratamientos representa un desafío para el farmacéutico de hospital, que entre sus diferentes labores asistenciales, debe aprender a identificarlo y a cuantificarlo en los pacientes. De la misma manera, Valbona *et al.*²⁰ opinan que es más importante trabajar para reconocer el incumplimiento que ignorarlo y asumir las consecuencias. Sin embargo, la medición del cumplimiento en la práctica clínica no es una tarea fácil de llevar a cabo debido a que, aunque se cuenta con diversos sistemas para este propósito, no existe un método ideal para la medida de la adherencia²¹. En este caso concreto se decidió utilizar el Test de adherencia SMAQ por ser un método sencillo, barato, fácil de aplicar y basado en la entrevista clínica²².

Finalmente, con este estudio se demuestra que pacientes con tuberculosis multirresistente no cumplidores pueden curarse, siguiendo un plan de actuación en el que intervengan varios profesionales sanitarios, facilitando el acceso al tratamiento y realizando un seguimiento de la adherencia. También es necesario concienciar a la población de la importancia de esta patología y evitar la transmisión de ésta, cumpliendo con la estrategia de alto a la tuberculosis⁵ cuya finalidad es reducir marcadamente la carga mundial de la tuberculosis para 2015. Siguiendo las pautas de este trabajo se puede conseguir que pacientes no cumplidores puedan continuar su tratamiento y así evitar ingresos hospitalarios sólo para controlar el cumplimiento del tratamiento. Por lo tanto, sería interesante que los gobiernos nacionales aumenten en gran medida el apoyo de programas de tratamiento para la tuberculosis multirresistente y hacer uso de los recursos disponibles del Fondo Mundial de Lucha contra el SIDA, la Tuberculosis y la Malaria como recomienda el estudio de Neel R Gandhi *et al.*⁸ Con este caso se aportan estrategias para prevenir nuevos casos y gestionar los casos existentes de MDR-TB como propone Neel R Gandhi *et al.*⁸, que son: Dispensar los medicamentos necesarios para todos los pacientes con sospecha de tuberculosis, en los fracasos del tratamiento y los casos de repetición del tratamiento comprobar la sensibilidad a la isoniazida y la rifampicina y tratar a los pacientes de forma empírica con regímenes de segunda línea hasta que estos resultados estén disponibles y la prevención de la transmisión mediante la implementación de medidas de control de infecciones. Además, con la resolución de este caso se ha cumplido con la estrategia DOTS propuesta por la OMS para garantizar un tratamiento completo y adecuado en pacientes con tuberculosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2008. WHO Press, 2008. WHO/HTM/TB/2008. 393.
2. Stephen D Lawn, Alimuddin I Zumla. Tuberculosis. *The Lancet* - 18 March 2011
3. The WHO/IUATLD Global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the World 2002-2007. Fourth Global Report. World Health Organization, WHO Press, 2008. WHO/HTM/TB/2008.394.
4. WHO. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. Geneva (Switzerland): WHO; 2008.
5. WHO. Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing. Geneva (Switzerland): WHO; 2009.
6. Wright A, Zignol M, Van Deun A, et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance 2002–07: an updated analysis of the global project on antituberculosis drug resistance surveillance. *Lancet* 2009;373(9678):1861–73.
7. Dheda K, Warren RM, Zumla A, Grobusch MP. Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Epidemiology and Management Challenges. *Infect Dis Clin N Am* 24 (2010) 705–725.
8. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, Schaaf HS, Zignol M, van Soolingen D, Jensen P, Bayona J. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. *Lancet* 2010; 375: 1830–43
9. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006;194(4):479–85.
10. Eker B, Ortmann J, Migliori GB, Sotgiu G, Muetterlein R, Centis R, Hoffmann H, Kirsten D, Schaberg T, Ruesch-Gerdes S, Lange C. Multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2008;14: 1700–06.
11. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, Fitzmaurice GM, Alcantara V, Felix A, Appleton SC, Bayona JN, Bonilla, CA, Chalco K, Choi S, Franke MF, Fraser HSF, Guerra D, Hurtado RM, Jazayeri D, Joseph K, Llaro K, Mestanza L, Mukherjee JS, Muñoz M, Palacios E, Sanchez E, Sloutsky A, Becerra MC. Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 563–74.
12. Caminero JA. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10:829-37.
13. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD004795.
14. Alcaide F, Santín M. Tuberculosis multirresistente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26 Supl 13:54-60
15. Migliori GB, Centis R, Lange C, Richardson MD, Sotgiu G. Emerging epidemic of drug-resistant tuberculosis in Europe, Russia, China, South America and Asia: current status and global perspectives. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2010, 16:171 – 179
16. Contel SJC. La atención a domicilio como modelo de atención compartida (editorial). *Atención primaria* 2000;25(8):22–28.
17. Silva GE, Galeano E, Correa JO. Adherencia al tratamiento. *Acta Med Colomb* 2005; 30: 268-73.
18. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organization 2003.
19. Peralta ML, Carbajal Pruneda P. Adherencia al tratamiento. *Rev Cent Dermatol Pascua* • Vol. 17, Núm. 3 • Sep-Dic 2008
20. Valbona C, Pardell H, Poltella E, Roca Chuscas A, Martínez Amenos A. Obsevanca del tratamiento contra la hipertensión. En: Rodicio JL, Romero JC, Ruilope L, eds. *Tratado de hipertensión*, 2.a ed. Madrid: Fundación para el Estudio de las Enfermedades Cardiovasculares, 1993; 654-62.
21. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Busquets Gil A, Rodríguez Chamorro A, Pérez Merino EM, Faus Dáder MJ, Martínez Martínez F. Herramientas para identificar el incumplimiento farmacoterapéutico desde la farmacia comunitaria. *Pharmaceutical Care España* 2009; 11(4): 183-191
22. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ.

Revisión de test de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica.
Aten Primaria. 2008; 40(8): 413-8.